

# Derin Ven Trombozu

## DEEP VEIN THROMBOSIS: REVIEW

Dr. Şennur UZUN,<sup>a</sup> Dr. Fatma SARICAOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Varol ÇELİKER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Derin ven trombozu, venöz sistemin herhangi bir yerinde görülebilecek sistemik bir hastalıktır ve her branştan hekimi ilgilendirir. Uzun vadede morbidite sebebi, post-trombotik sendrom oluşabilmesidir. Önemli tehlikesi pulmoner emboliye neden olabilmesidir. Bu hastalık durumu ve sekelleri, en iyi önlenebilen hastalıklar grubuna girer. Virchow triadı olarak adlandırılan, venöz staz, hiperkoagülasyon ve endotel hasarını, derin ven trombozunun oluşumundan sorumlu temel nedenlerdir. Uzamış immobilizasyon, varikoz venler, obezite, atriyal fibrilasyon gibi venöz stazı arttıran faktörler; faktör V Leiden eksikliği, homosistinüri, protein C veya S eksikliği, gebelik, cerrahi, kanser, hiperlipidemi gibi hiperkoagülabiliteyi arttıran faktörler ile ameliyat öyküsü, intravenöz ilaç bağımlılığı, santral kateter takılması olarak sayılabilecek endotel hasarına neden olan faktörler derin ven trombozu insidansını arttırmırlar. Venöz tromboembolizm tanısı koyulmada klinik bulgular ve saptanabilen semptomlar çoğu zaman yetersiz kalmakta, dolayısıyla tanı koyabilmek için objektif testlere gereksinim duyulabilmektedir. Bu derlemede derin ven trombozu risk faktörleri, profilaksi, klinik bulgular, teşhis yöntemleri, komplikasyon ve tedavi yöntemleri özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Derin ven trombozu; düşük ağırlıklı heparin; heparin; antikoagülasyon; tromboflebit; parsiyel tromboplastin zamanı

### Abstract

Deep vein thrombosis is a systemic disease which can be seen in any place in the venous system and it's subject for doctors of all disciplines. Long term morbidity is the risk of post-thrombotic syndrome development. Major concern is embolisation of the thrombus to the lung. The disease and its sequelae are among the best examples of preventable diseases. In 1856, Virchow described the major causes of deep vein thrombosis as, venous stasis hipercoagulation and intimal damage. Factors increasing venous stasis such as; long lasting immobilization, varicosities, obesity, atrial fibrillation, factors increasing hipercoagulability; factor V Leiden deficiency, homocystinuria, protein C or S deficiency, pregnancy, surgery, malignancy, hiperlipidemi and factors increasing the incidence of intimal damage; past operation, intravenous drug abuse, central venous catheter insertion are the main factors causing increased incidence of deep vein thrombosis. Clinical findings and symptoms are sometimes insufficient to diagnose a venous thromboembolic event, so some objectif tests may be needed for diagnosis. Risk factors, clinical findings, diagnostic methods, complications and treatment modalities of deep vein thrombosis are described in this review.

**Key Words:** Venous thrombosis; heparin, low-molecular-weight; heparin; anticoagulants; thrombophlebitis; partial thromboplastin time

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:853-861

**D**erin ven trombozu (flebotromboz) (DVT), alt veya üst ekstremitelerde derin venlerinin trombozisi olarak tanımlanabilir. Ven duvarındaki iltihabi olaylar sekonder olarak gelişir.

### Etiyoloji-Epidemioloji

Olguların %50-75'i diz altı cerrahisi ile %10-40'ı intraabdominal veya intratorasik cerrahiyle birlikte görülmektedir. Ortopedik ameliyatlar, alt ekstremitelerde, pelvis ve kalça ameliyatlarıyla, önceden DVT ve akciğer embolisi geçirenlerde tromboemboli riski yüksektir. Risk faktörü olmayan genç hastaların ameliyatlarında trombozis riski düşüktür. 40 yaş üstündeki hastalarda, ameliyat süresi 30 dk.dan uzun süren olgularda orta dereceli bir trombozis riski oluşmaktadır. Frekansı yaşla birlikte artar. İlk DVT'nin toplumda görülme oranı, sistematik bir araştırmada 1000'de 0.5 olarak

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Şennur UZUN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, ANKARA  
sennuruzun@superonline.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

bulunmuştur. Bu hastalık 15 yaşından küçüklerde nadirdir. 65-69 yaş arası % 1.8, 85-89 yaş arası % 3.1'e çıkmaktadır.<sup>1</sup> Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görülebilmektedir. Yapılmış geniş bir çalışmada, ilk tromboembolizm görülme oranı erkeklerde 1000 kişi-yıl'da 1.3 ve kadınlarda 1000 kişi-yıl'da 1.1 olarak bulunmuştur.<sup>2,3</sup>

Üst ekstremitelerin venöz oklüzyonu oldukça nadirdir ve tüm vücut DVT'lerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur.<sup>4</sup> Üst ekstremitelerde derin ven tromboz (ÜEDVT)'lerinin en sık nedenleri şu şekilde sıralanmaktadır: Travma, vena kava superior sendromu, tümör, yabancı cisim, polisitemi, trombositoz, kor pulmonale, konjestif kalp yetersizliği, torasik çıkış sendromu ve pıhtılaşma faktör bozuklukları.<sup>5</sup> Günümüzde ÜEDVT görülme sıklığı kemoterapi, diyaliz, parenteral beslenme gibi nedenlerle santral kateterlerin kullanımına bağlı olarak artmaktadır. Sakakibira ve ark. ÜEDVT tespit ettikleri hastaların %41.3'ünde kanser, %16'sında transvenöz pacemaker, %8.3'ünde hemodiyaliz kateteri olduğunu bildirmişlerdir.<sup>6</sup> ÜEDVT'lerin önemi, bu hastaların bir kısmının asemptomatik olması ve hastaların üçte birinde pulmoner emboli görülebmesidir.<sup>7</sup> ÜEDVT genellikle aksiller ve subklavyen ven trombozu için kullanılır, primer ve sekonder olarak 2 grupta incelenir. Primer ÜEDVT çok nadirdir (yılda yüz bin insanda bir oranında görülür), eforla ortaya çıkan (Paget-Schrotter Sendromu) ve idiyopatik ÜEDVT olarak 2 grupta incelenir.<sup>8</sup>

### Patofizyoloji

1856'da Virchow, damar duvarındaki hasar, kan akımındaki değişiklikler ve hiperkoagülabiliyen trombus oluşumunun temel nedenleri olarak tanımlamıştır. Bu hipotez, günümüzde hala geçerlidir ve Virchow triadı olarak adlandırılır. Venöz trombus, düşük akım zemininde, temel olarak fibrin bantları, kırmızı kan hücreleri ve trombositlerden oluşur. Genellikle baldır toplardamar kapakçıklarında oluşup proksimale doğru uzanır. Trombüsten dolayı artmış venöz ve kapiller basınç transkapiller filtrasyon hızını arttırarak ödeme sebep olur. Hastaların %50'sinde bu trombüs 3 ay içinde rekanalize olup erir.<sup>9</sup> DVT %90 oranında alt

ekstremitelerde venöz sisteminde ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık %30'u pelvik bölge venleri, %60'ı alt ekstremitelerde venlerinin tutulumuyla görülür. Femoral ven trombozlarının yaklaşık dörtte birinde pelvik venlere yayılım olur. Pelvik ven trombozlarında (iliyak ven trombozu) akciğer embolisi riski, femoral ven trombozuna göre 2 kat daha fazladır.

### Risk Faktörleri

Artmış DVT sebepleri ana prensipleriyle Tablo 1'de görülmektedir. Bunlardan bazıları daha detaylı açıklanmıştır. Profilaksi verilmeyen cerrahi hastalarda DVT risk oranları ise Tablo 2'de verilmiştir.

#### Cerrahi

Trombotik risk, cerrahinin tipine ve eşlik eden diğer risk faktörlerine göre değişir. Ortopedik, vasküler ve nöroşirürji operasyonlarında risk artmıştır.<sup>10</sup> İleri yaş, şişmanlık, eski trombozis öyküsü ve kanser öyküsü postoperatif trombozis görülme riskini arttırır.<sup>11-13</sup> Cerrahi sonrası aylarda da trombozis riski devam eder. Majör ortopedik cerrahi sonrası 3 aylık periyotta, semptomatik venöz tromboembolizm görülme olasılığı %3.2 ve ölümcül pulmoner emboli görülme olasılığı %0.1 olarak

**Tablo 1.** DVT riskini arttıran durumlar.

İleri yaş	Süperfisyal ven trombozu
Şişmanlık	Konjenital venöz malformasyonlar
Venöz tromboemboli öyküsü	Uzun mesafe yolculuk
Cerrahi	Uzun süreli yatak istirahati
Travma	İmmobilizasyon
Kanser	Ekstremitelerde parezi
Akut medikal hastalık (ör: akut miyokardiyal infarktüs)	Gebelik/lohusalık
Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, enfeksiyon	Oral kontraseptif kullanımı
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Hormon replasman tedavisi
Antifosfolipid sendromu	Heparine bağımlı trombositopeni
Dislipoproteinemia	Diğer ilaçlar
Nefrotik sendrom	Kemoterapi
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	Tamoksifen
Miyeloproliferatif hastalıklar	Talidomid
Behçet sendromu	Antipsikotik
Varisler	Santral venöz kateterler
	Vena kava filtresi
	İntravenöz ilaç kullanımı

**Tablo 2.** Profilaksi verilmeyen cerrahi hastalarda venöz tromboemboli için risk oranları.

	DVT		Pulmoner Emboli	
	Distal	Proksimal	Distal	Proksimal
Düşük risk (minör cerrahi, yaş<40, ek risk faktörü yok)	%2	%0.4	%0.2	< %0.01
Orta risk (minör cerrahi ve ek risk faktörü var; 40-60 yaş arası ek risk faktörü yok)	%10-20	%2-4	%1-2	%0.1-0.4
Yüksek risk (60 yaş üstü cerrahi veya 40-60 yaş arası ek risk faktörü var (eski venöz tromboemboli, kanser, trombofili))	%20-40	%4-8	%2-4	%0.4-1.0
Çok yüksek risk (multipl risk faktörü olanlarda cerrahi (yaş>40 yaş, eski venöz tromboemboli); kalça veya diz artroplastisi, kalça kırık cerrahisi; majör travmatik spinal kord cerrahisi)	%40-80	%10-20	%4-10	%0.2-5

bildirilmiştir.<sup>14</sup> Abdominal, jinekolojik ve ürolojik cerrahi geçiren hastalarda DVT görülme olasılığı,<sup>125</sup>I-fibrinojen tarama testi ile %25 oranındadır. Ortopedik cerrahi sonrası, klasik venografi ile tarama sonucu proksimal DVT oranı %50 civarındadır.<sup>15-17</sup> Rejyonel anestezi sonrası DVT sıklığı profilaksi verilme bile genel anesteziye göre daha azdır.<sup>18</sup> Yüksek DVT riski taşıyan operasyonlar sonrası risk rejyonel ve spinal anestezi ile genel anesteziye oranla daha azdır.<sup>19-21</sup>

### Travma

Majör travma geçiren hastaların %50'sinde venografik olarak teşhis edilen DVT görülebilir. Trombozis riski spinal hasarı olanlarda (%62), pelvik kırıklarında (%61) ve bacak kırıklarında (%80)'dir.<sup>22</sup>

### Akut Medikal Hastalıklar

Akut medikal bir rahatsızlıktan dolayı gelen hastalardaki risk, cerrahi hastalardaki kadar yüksek oranlara çıkabilir. Kalp krizi, akut kalp veya solunum yetmezliği ve akut enfeksiyonlarda risk çok fazladır. İleri yaş, yatağa bağımlı kalmak ve eski DVT öyküsü riski arttıran faktörlerdir.

### DVT Öyküsü

Spontan DVT sonrası, ilk yıl içinde tekrar etme olasılığı %5-15 iken 4 yıl içinde tekrarlama oranı %25'lere ulaşır.<sup>23</sup> Postoperatif DVT sonrası tekrarlama olasılığı daha azdır.

### Fosfolipid Antikorları

Lupus antikoagülanları, kardiyolipin ve  $\beta$ 2 glikoproteinlere karşı antikor varlığında DVT riski %5 civarındadır. Fakat lupus antikoagülanının varlığı ilk trombus olasılığını 10 kat artırır.<sup>24</sup>

Antikardiyolipin ve DVT arasındaki risk ilişkisi zayıftır.

### Trombofili

Koagülasyon sistemindeki anormallikler DVT için artmış risk teşkil ederler, bu hastalıklar genellikle genetik geçiş gösterir ve ilk spontan trombus oluşumunda teşhis %50 oranında konulur. Bu hastalar cerrahi veya travma gibi ek risk faktörleri ile karşılaşınca DVT görülme olasılığı artar.

### Faktör V Leiden

Faktör V genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Spontan DVT olgularının %12-30'unda faktör V Leiden bildirilmiştir.

### Artmış Pıhtılaşma Faktörleri

Artmış faktör VIII, faktör IX ve faktör XI değerleri ilk spontan DVT için risk taşırlar.<sup>25</sup> Artmış koagülasyon faktör varlığının temelinde genetik bir nedenin olup olmadığı bilinmemektedir. Artmış faktör VIII değerleri DVT'nin tekrarlamasında artmış risk taşır.

### Protrombin G20210A Alleli Mutasyonu

Kalıtsal trombofili nedenleri arasında toplumdaki sıklığı %1-2 ve trombozlu hastalarda sıklığı %6 oranındadır. Protrombin 20210A, faktör V Leiden'e göre daha az (yaklaşık 3 kat) trombotik risk taşır. Mutant allel için fonksiyonel ölçüm yoktur. Bu yüzden, Protrombin 20210A mutasyonu moleküler genetik analizlerle belirlenebilir.

### Profilaksi

Primer profilaksi, medikal ve cerrahi olgulardaki semptomatik ve asemptomatik DVT oluşum riskini azaltmada etkilidir.<sup>26,27</sup> Profilakside erken

postoperatif mobilizasyon, basınç uygulayan çoraplar, aralıklı basınç uygulayan pnömatik cihazlar gibi fiziksel yöntemlerin yanı sıra antikoagülan ilaçlar (heparin, K vitamin antagonisti, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve fondaparinux) kullanılabilir. Fiziksel yöntemler düşük riskli hastalarda ve antikoagülasyonun kontrendike olduğu olgularda tercih edilebilir. Orta yüksek riskli olgularda antikoagülan ilaçlara ihtiyaç vardır. Heparin ve K vitamin antagonistleri, tekrarlayan enjeksiyon ve laboratuvar incelemelerinden dolayı hem hasta için hem de sağlık personeli için çok tercih edilmez.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin, medikal ve cerrahi hastalar için etkili ve güvenli bir seçenektir.<sup>13</sup> Ciddi kalp veya solunum yetmezliği ile gelmiş hastalarda, yatağa bağımlılarda, kanser, eski DVT öyküsü, sepsis ve akut nörolojik hastalık durumlarında düşük moleküler ağırlıklı heparin profilaktik dozlarda (enoxaparin 40 mg/gün veya dalteparin 5000 U/gün) kullanılmalıdır. Orta veya yüksek riskli cerrahi hastalara da düşük moleküler ağırlıklı heparin profilaksisi verilmelidir.<sup>13</sup> Majör ortopedik cerrahi geçiren hastalarda fondaparinux (indirekt faktör Xa inhibitörü) 2.5 mg/gün cerrahiden 6 saat sonra başlamak koşuluyla düşük moleküler ağırlıklı heparine alternatif bir seçenektir.<sup>28</sup> Ortopedik hastalarda cerrahi sonrası 6-8 saatte düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanması, preoperatif verilmesi kadar etkili olabilmektedir.

### Teşhis

DVT şüphesi olanlarda doğru teşhis çok önemlidir; tedavi edilmemiş trombüs ölümcül pulmoner emboliye neden olabilir. DVT'den şüphelenilen olguların yalnız dörtte birinde DVT teşhisi doğru çıktığından, teşhiste non-invaziv, hızlı ve pahalı olmayan metotlarla trombüs olup olmadığı belirlenmelidir. Bunun için klinik inceleme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri birleştirilebilir.<sup>29,30</sup>

### Klinik İnceleme

Fizik muayene ve anamnez DVT şüphesinde ilk yararlanılan basamaklardır. Hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına Tablo 2'deki esaslara göre sınıflandırılırlar.

### Laboratuvar İnceleme

Yüksek sensitivitesinden dolayı D-dimer (fibrin yıkım ürünü) ölçümü, DVT'nin ilk teşhisinde hızlı, basit ve ucuz olmasından dolayı kullanılan bir testtir. Yayınlar, D-dimer ölçümünün tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.<sup>31</sup> Negatif D-dimer sonuçları, teşhis algoritmasında değerli bir yere sahiptir. Düşük klinik şüphe ve negatif D-dimer ile DVT olasılığı güvenle ekarte edilebilir. D-dimer değeri, inflamasyon, cerrahi, kanser gibi değişik klinik hallerde de yükselebilir.

### Görüntüleme Yöntemleri

Kontrast venografi, DVT teşhisinde en duyarlı ve doğru testtir, bu yüzden altın standart olarak kabul edilir. Venografi invaziv bir test olduğundan ve bazı kontrendikasyonları olduğundan dolayı, yüksek klinik şüphesi olan fakat negatif non-invaziv test sonuçları çıkanlarda kullanılmalıdır. Marder'in kantitatif venografik puanlaması hastalığın ciddiyetinin skorlanmasında ve tedavi protokolünün oluşturulmasında kullanılabilir (Tablo 3).

Kompresyon ultrasonografi, en yararlı ilk görüntüleme yöntemidir. Femoral veya popliteal venlerin tam kompresyonu ile proksimal DVT şüphesi ekarte edilebilir. Venografi ile karşılaştırılınca, ultrasonografi proksimal trombüsün teşhisinde %97-100 duyarlılığa ve %98-99 spesifisiteye sahiptir.<sup>32</sup> 6 aylık izlemler sonucunda, negatif ultrasonografi sonucu olan hastaların yalnız %0.7'sinde venöz tromboemboli görülmüştür.

Distal (baldır venleri) trombozun teşhisinde ultrasonografi daha az etkindir. Azalmış duyarlılık (%70) yanlış negatif sonuç riski taşımaktadır.

**Tablo 3.** Marder'in kantitatif venografik puanlaması.

Tromboze derin venler	Puan
İliyak ven	6 U
Ana femoral ven	4 U
Süperfişyel femoral ven	10 U
Popliteal ven	4 U
Anterior tibial venler	4 U (her biri 2 U)
Posterior tibial venler	6 U (her biri 3 U)
Peroneal venler	6 U (her biri 3 U)
<b>Toplam</b>	<b>40 U</b>

%60'lık spesifiteden dolayı gereksiz tedaviye sebep olabilir. Yukarı uzalımı olmayan distal DVT'lerde nadiren pulmoner emboli görülür. Sonuç olarak, distal DVT şüphesi olanlarda klinik gözlem, D-dimer ölçümleri ve tekrarlayan ultrasonografi incelemeleri kullanılabilir. Baldır trombozu şüphesi olan semptomatik hastalarda ultrasonografik olarak negatif sonuç alındığında belirli aralıklarla (1, 3, 7 ve 14. günler) seri ultrasonografik inceleme yapılmalıdır (Tablo 4, 5).

### Tekrarlayan DVT

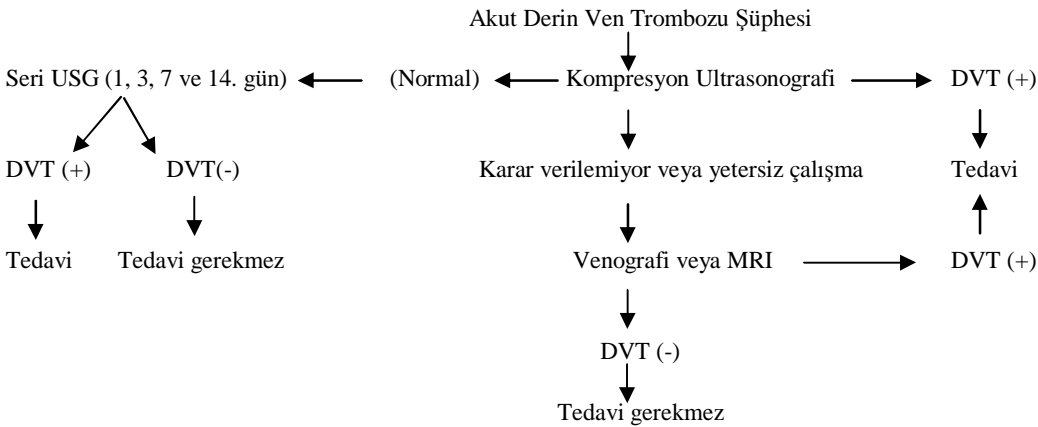
Negatif D-dimer sonuçları, tekrarlayan DVT'yi ekarte etmede yardımcı olabilir. İlk DVT sonrası proksimal venlerde oluşan anormalliklerden dolayı ultrasonografinin kullanımı yeterli değildir ve eski ultrasonografi sonuçları ile karşılaştırılması gerekmektedir.<sup>33</sup> Tekrarlanmış DVT teşhisinde ultrasonografinin kullanılabilmesi için yeni

non-kompresibl bir segmentin bulunması gerekir. Eğer ultrasonografinin sonucu teşhise yeterli değilse veya yüksek klinik olasılık varlığında ultrasonografi sonucu negatif ise venografi yapılmalıdır.

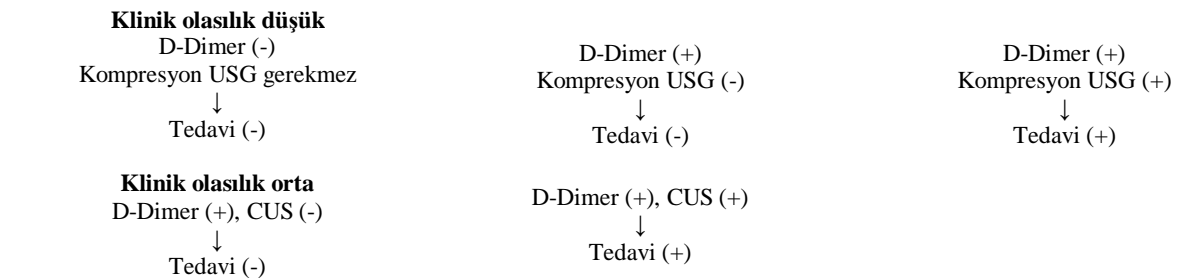
### Phlegmasia (Flegmasyo)

Akut DVT'nin şiddetli komplikasyonudur. İleri derecede iliofemoral venöz trombüs ve belirgin bacak ödemi ile karakterizedir. Şiddetli ağrı, doku nekrozu, bül formasyonu ve deride renk değişikliği ile seyreden, Phlegmasia cerulea dolens venöz gangren olarak da bilinen en ağır klinik formudur.<sup>34</sup> Phlegmasia alba dolens, kapiller ve arteriyel dolaşımında bozulma işaretlerinin görüldüğü klinik durumdur. Ekstremitte soğuklaşır, bacak rengi solar. Komşu arteriyel sistemde staz ve ilerleyen dönemde arteriyel tromboz da eşlik edebilir.

**Tablo 4.** Alt ekstremitte DVT tanı algoritması.



**Tablo 5.** DVT tanı algoritması.



## Tedavi

### Klasik Heparin Tedavisi

Heparinin antikoagülan etkisi pıhtılaşmanın fizyolojik inhibitörü olan antitrombin ile bağlanmasına dayanır. Heparin, antitrombine farklı bir noktadan bağlanır ve substratına olan afinitesini artırır. Heparin ayrıca antitrombinden bağımsız olarak, trombine bağlanabilir ve FXa'nın bağlanmasını engelleyebilir. Heparin tedavisinin uzatılması plazma antitrombin düzeyini anlamlı oranda azaltır.

Heparin sadece parenteral kullanılır: İntravenöz, devamlı infüzyon, intravenöz aralıklı enjeksiyon veya derin subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılabilir. İntravenöz verildiğinde etki hemen başlar, subkutan verildiğinde etkinin başlaması hastadan hastaya değişmekle birlikte 20-60 dk.yı bulur. Dolaşımdan endotel ve retikuloendotel hücreler tarafından uzaklaştırılır, bir karaciğer enzimi olana heparinaz tarafından parçalanır. Venöz tromboz tedavisinde heparin ile aynı günde warfarin de başlanır. Heparin tedavisi 4-7 gün devam eder. İnternasyonel normalize oran "International Normalizing Ratio (NR)" arka arkaya 2 gün 2.0 ve üzerinde sonuçlanığında heparin tedavisi kesilir. Heparinin sodyum ve kalsiyum tuzları içeren preparatları vardır. Liquemine, Nevparin, Calciparine ülkemizde satılan ticari preparatlarıdır.

Heparin tedavisinin kontrolünde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (kontrol değerinin 1.5-2 katı olacak şekilde doz ayarlanır), aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) (70-120 saniye veya bazal değer 1.5-2 katı uzama olması istenir), kromojenik metotla anti-faktör Xa ölçümü (0.4-0.7 IU/mL arası değerler güvenilir), protamin titrasyon testi (plazma heparin düzeyinin 0.2-0.4 U/mL olması istenir) kullanılır.

Heparin tedavisinin komplikasyonları arasında kanama, trombositopeni, osteoporoz, heparine bağlı deri nekrozu, hipoaldosteronizm, karaciğer enzimlerinde yükselme, sayılabilir.

### Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin Tedavisi

Sabit dozda, kiloya göre ayarlanmış, subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının, intravenöz bolus dozlarla başlayıp aPTT değerini

başlangıcın 1.5 katı arttıracak klasik heparin infüzyon tedavisi kadar etkili olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar vardır.<sup>35</sup> Klasik heparin tedavisiyle karşılaştırıldığında düşük moleküler ağırlıklı heparinin doz cevap sonucu daha kolay tahmin edilebilir. Böylece tekrarlayan laboratuvar incelemelerine gerek olmadığı gibi, heparine bağlı trombositopeni veya osteoporoz görülme riski daha azdır. Günlük tek doz 150-200 U/kg antifaktör Xa, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi, 100 U/kg günlük 2 doz antifaktör Xa kadar etkili ve güvenlidir.<sup>36</sup> Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi gününbirlik hastaların tedavisinde de, proksimal DVT'leri olsa bile güvenle kullanılabilir. Bu ilaç ile tedavi, ek tetkiklere gerek kalmadan hastaların hastanede kalış sürelerini azaltarak maliyeti azaltması açısından da tercih sebebidir.<sup>37</sup> Kısa yarılanma süresinden dolayı, non-fraksiyone heparin, cerrahi sonrası DVT hastalarında da, etkisinin hızlı geri çevrilebilmesinden dolayı kullanışlıdır.

Venöz trombus, sistemik trombolitik tedavi ile veya doğrudan kateterle trombusa verilerek tedavi edilebilir. Standart antikoagülasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında, trombolitik tedavide kanama riski daha fazladır, bundan dolayı yalnızca ekstremitte kaybı söz konusu olan durumlar ile majör iliofemoral trombusu olan genç hastalarda tercih edilmelidir.<sup>38</sup>

Proksimal DVT'si olan hastalarda vena kava filtreleri erken dönem pulmoner emboli olasılığını azaltmak için kullanılabilir fakat uzun dönem mortaliteye etkileri yoktur. Antikoagülasyona kontrendikasyonu olan, uygun antikoagülasyona rağmen tekrarlayan pulmoner emboli atakları görülen ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan olgularda tercih edilmelidir.

### Oral Antikoagülan Tedavi

Venöz tromboembolik atağın akut döneminde uygulanan heparin tedavisinin ardından hastanın kliniği ve risk faktörlerine göre değişen sürelerde oral antikoagülan tedavi uygulanır. Ülkemizde mevcut tek oral antikoagülan warfarindir. Warfarin bir K vitamini antagonistidir. Karaciğerde K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) ve bazı doğal antikoagülan maddelerin

(protein C, protein S) gama karboksilasyonunu engeller. Erişkinler için warfarin başlangıç dozu günde 5 mg/kg'dır. Warfarin tedavisi mutlaka heparin şemsiyesi altında başlanmalıdır, aksi halde tromboz riski yüksek olacaktır. Değişik aralıklarla protrombin zamanı (PT) kontrolü yapılmalıdır. PT testi kullanılan koagülometre cihazı ve test reaktifleri ile farklı sonuçlar verebilir. Bu nedenle test sonuçlarının standardize edilebilmesi amacıyla INR oluşturulmuştur. Hedef INR 2-3 arasında olacak şekilde doz ayarlanır. Warfarin tedavisi kanama eğilimi olan hastalar, yakın zamanda gastrointestinal kanama geçiren, çok kısa bir zaman önce cerrahi girişim geçirenlerde, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar ve anevrizma saptanan kişilerde kontrendikedir. Gebelerde teratojenik etkilerinden dolayı kullanılmaz.<sup>39</sup> Standart antikoagülan tedavi alan proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık üçte birinde post-trombotik sendrom gelişir. Semptomları, ağrı, şişlik ve cilt değişiklikleridir. Proksimal tromboz ve tekrarlayan DVT'ler risk faktörlerini oluşturur. Trombolitik tedavi almış hastalarda görülme olasılığının düşük olduğu görülmektedir.<sup>32</sup> Çoğunlukla tedavinin ilk 2 yılı içinde ortaya çıkar ve görülme olasılığı antikoagülan tedavinin süresinden bağımsızdır. İki prospektif çalışmada, diz altı basınçlı çorapların proksimal DVT'si olan hastalarda post-trombotik sendrom görülme olasılığını azalttığı gösterilmiştir, bu yüzden DVT tedavisi alan hastaların ilk 2 yıl diz altı basınçlı çoraplar giymeleri tavsiye edilebilir.<sup>40,41</sup>

### Cerrahi Tedavi

DVT hastalarında antikoagülasyon kontrendike ise veya tekrarlayan pulmoner emboli geliyorsa, bu hastalara Greenfield vena kava filtreleri kullanılabilir. İliofemoral trombektomi ameliyatı DVT tedavisinde cerrahi seçenek olarak her zaman önemli bir alternatif tedavi seçeneğidir.<sup>34</sup> Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olup trombolitik tedavinin verilemediği hallerde tercih edilebilir. Daha çok phlegmasia cerula dolensde kullanılır. İlk olarak 1938'de venöz sirkülasyonun temini için trombektomiye tarif eden Lawen adında bir cerrahdır. Daha önce yapılan cerrahi girişimlerde trombektomi ile beraber venin ligasyonu da

yapılırken Lawen, trombektomi yapmış ve sonra venotomiye kapatarak damar devamlılığını sağlamıştır. 1966 yılında Fogarty'nin geliştirdiği kateter sayesinde trombektomi işlemi daha basit hale gelmiştir. Ancak ameliyat sonrası gelişen retrombozlar birçok cerrahın bu işleme olan inancını yitirmesine neden olmuştur.<sup>42</sup>

### Uzun Vadeli Korunma

DVT teşhisinden hemen sonra heparin tedavisi ile birlikte K vitamin antagonistlerinin başlanması ile trombüsün ilerlemesi ve tekrarı önenebilir.<sup>43</sup> Antikoagülasyon, INR ile eksprese edilen PT ile takip edilir. Doz, INR değeri 2.0 ve 3.0 arasında (en düşük tromboemboli ve kanama olasılığının olduğu değer aralığı) olacak şekilde ayarlanır. 5-7 gün sonra, INR değeri 2.0 veya üzerinde sabitlenince heparin stoplanabilir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi sonrası 3 aylık süreyle K vitamini antagonistinin kullanılması, hastaların %95'inde rekürrens riskini ve %1'inde ciddi kanama olasılığını azaltır.<sup>44</sup> Antikoagülasyonun optimal süresi hastalar arası varyasyon gösterebilir ve DVT rekürrens olasılığı ve majör kanama riski göz önüne alınarak karar verilmelidir.

### Yeni Tedavi Stratejileri

Kanama riskini arttırmadan rekürrens olasılığını azaltmak için yeni uzun dönem profilaksi stratejileri geliştirilmiştir. Klasik warfarinin düşük ağırlıklı warfarinden daha etkili olduğu değişik araştırmalarda gösterilmiştir.<sup>45,46</sup> Yeni antikoagülanlardan Ximelagatran, rekürrens profilaksisinde kullanıldığı çalışmalarda etkili bulunmuştur. 6 ay süreyle plasebo veya ximelagatran verilen hastalarda 18 aylık izlem sonunda, plasebo grubunda rekürrens %12.6 iken ximelagatran grubunda %2.8 bulunmuştur.<sup>47</sup> Ximelagatran tedavisi ile %5-10 oranında karaciğer emzimlerinde yükselme görülmüş fakat nedeni tam açıklanamamıştır. Fondaparinux'un enoksaparin ile karşılaştırıldığı akut DVT'li olgulardaki diğer bir çalışmada, 3 ay sonunda semptomatik venöz tromboembolizm %3.9 iken enoksaparin-warfarin grubunda %4.9 oranında görülmüştür.<sup>48</sup> Tifacogin (TFPI), idraparinux, razaxaban, DX-9065a, hirudin, bivalirudin, ar-

gatroban, dabigatran diğer yeni antikoagülan ilaçlardır.<sup>49</sup>

Her bir alt başlığı kendi başına kitap konusu olacak kadar geniş olan DVT, kısa başlıklar altında toplanmıştır. Her branştan hekimin, predispozan faktörleri, profilaksiyi, tanı ve tedavi yöntemlerini bilmesi gerekir. Cerrahi öncesi veya dahili kliniklerde yatan hastaların değerlendirilmesinde risk faktörlerinin detaylı bir şekilde gözden geçirilip yeterli ve gerekli profilaksi verilerek, teşhis ve tedavisi planlanmalıdır. Bu derlemede, DVT yeni algoritmalar eşliğinde, genel ve temel hatlarıyla özetlenmeye çalışılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, Evans DM, Oddi MA, Kamienski RW, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity-report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988;104:561-7.
- Coon WW, Willis PW 3rd. Thrombosis of axillary and subclavian veins. *Arch Surg* 1967;94:657-63.
- Sakakibara Y, Shigeta O, Ishikawa S, Hiramatsu Y, Jikuya T, Onizuka M, et al. Upper extremity vein thrombosis: Etiologic categories, precipitating causes, and management. *Angiology* 1999;50:547-53.
- Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
- Lindblad B, Tengborn L, Bergqvist D. Deep vein thrombosis of the axillary-subclavian veins: Epidemiologic data, effects of different types of treatment and late sequelae. *Eur J Vasc Surg* 1988;2:161-5.
- Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: Rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989;9:89-97.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-55.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
- White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343:1758-64.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1465-71.
- Pasulka PS, Bistrian BR, Benotti PN, Blackburn GL. The risks of surgery in obese patients. *Ann Intern Med* 1986;104:540-6.
- Strauss RJ, Wise L. Operative risks of obesity. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:286-91.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995;16:235-51.
- Modig J, Hjelmstedt A, Sahlstedt B, Maripuu E. Comparative influences of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1981;147:125-30.
- Cook TM, Baylis RJ, Marjot R. Prophylaxis of venous thromboembolism. Regional anaesthesia reduces thromboembolic morbidity. *BMJ* 1997;314:1282.
- Yentis SM. Anaesthetic technique and deep vein thrombosis. *Br J Hosp Med* 1990;43:83.
- Larsen KD. The role of regional anesthesia in decreasing thromboembolism. *JAMA* 1989;261:3552.
- Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anti-cardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
- Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.



27. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.
28. Turpie AG, Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous thromboembolism: Clinical studies. *Chest* 2003;124(6 Suppl):371S-8S.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
30. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM, Leeuwenburgh I, Lobatto S, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002;113:630-5.
31. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: A metaanalysis. *Clin Chem* 2004;50:1136-47.
32. Quintavalla R, Larini P, Miselli A, Mandrioli R, Ugolotti U, Pattacini C, et al. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 1992;15:32-6.
33. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1730-5.
34. Okutan H, Kutsal A. Yaşlı popülasyonda alt ekstremité ödem nedenleri. *Türk Geriatri Dergisi* 2004;7:111-6.
35. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8.
36. van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003074.
37. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, Krishnan JA, Streiff MB, Eng J, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: A review of efficacy, safety, and costs. *Am J Med* 2003;115:298-308.
38. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002783.
39. Crowther MA, Ginsberg JS, Tollefsen DM, Blinder MA. Heparin. In: Hoffmann R, Benz EJ, Shattil SJ et al, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Company; 2000. p.2046-56.
40. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
41. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.
42. Güler İ, Bengisun U. Derin venöz yetmezlikte cerrahi tedavi. *Türkiye Klinikleri J Surgery* 2003;8:139-44.
43. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4.
44. van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001100.
45. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
46. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
47. Schulman S, Wähländer K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H; THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-21.
48. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
49. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843-53.